UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER KREBSIGEN „ENTARTUNG“ ADENOMATÖSER GESCHWÜLSTE DER BRUSTDRÜSE

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER
MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

UNTER DEM PRÄSIDIUM
VON
Dr. P. VON BAUMGARTEN
o. ö. Professor der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie,
Vorstand des pathologischen Instituts in Tübingen

DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT TÜBINGEN

VORGELEGT VON
THEODOR KNAPP,
Medizinalpraktikant aus Ravensburg.

TÜBINGEN 1913

SONDERDRUCK
aus „Arbeiten auf dem Gebiete der pathologischen Anatomie und Bakteriologie aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Tübingen“ Bd. VIII, p. 272-287.
Verlag von S. Hirzel in Leipzig
1913.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen.
Referent: **Prof. Dr. P. v. Baumgarten.**
Tübingen, November 1913.

Meinem Onkel Oberstudienrat

Dr. Th. Knapp

Die Brustdrüse gehört zu den Organen, die mit am häufigsten von Geschwulstbildungen befallen werden. Ist schon diese Tatsache für den Pathologen Grund genug, sich mit diesem Organ, nach Rindfleisch der „Amme der pathologischen Gewebelehre", immer wieder zu beschäftigen, so richtet sich doch sein Interesse namentlich auf die epithelialen Neubildungen, deren Formreichtum dem Untersucher in keinem Organ so entgegentritt, wie eben in der Mamma.

Es ist nicht nur die berechtigte Tendenz des Theoretikers, durch Zusammenfassung von Gleichartigem und Ähnlichem Licht in dieses schwierige Gebiet zu bringen, sondern insbesondere auch das Interesse des Praktikers und Klinikers, an der Hand des von ihm gelieferten Materials Gesichtspunkte zu bekommen, die ihm am Krankenbett in Therapie und Prognose zu leiten oder zu unterstützen imstande wären.

So unersetzlich die Erfahrung des Klinikers ist, die oft Jahrzehnte der pathologisch-anatomischem Beweisführung vorauseilte oder derselben die Wege wies, so wenig kann man den Wert rein pathologischer-histologischer Arbeit bestreiten. Schimmelbusch sei als Zeuge hierfür angeführt: „Wer nur einen Augenblick darüber im Zweifel sein sollte, welchen aufserordentlichen Einfluſs die anatomische Forschung auf unsere klinische Beobachtung und unser therapeutisches Handeln ausgeübt hat, braucht nur die Stellungnahme der Chirurgen zu den Tumoren der Mamma vor 50 Jahren zu vergleichen mit der von heute."

Bezweifelt heutzutage niemand, welch enorme Fortschritte in diesen letzten Jahrzehnten durch die anatomische oder, wir wollen sagen, mikroskopische Betrachtungsweise und Forschung in Beziehung auf Systematik und Diagnose der Geschwülste gezeitigt wurden, so wenig strikte beweisende und allgemein anerkannte Resultate wurden gewonnen, so oft man versuchte, biologische Fragen und Vorgänge bei der Geschwulstbildung zu lösen. Waldeyers Ausspruch: „Niemand hat bis jetzt eine unzweifelhafte Krebszelle weder aus einer Epithelzelle noch aus einer Lymph-Endothel-

zelle, noch aus einer fixen Bindegewebszelle hervorgehen sehen“ oder der von Hansemanns: „Kein Mensch hat jemals einen Tumor unter dem Mikroskop entstehen sehen“, weisen den Histologen in seine Grenzen zurück, sollte er sich von Theorien und Konjekturen zu „Beweisen“ versteigen wollen.

Solange uns jedoch die Möglichkeit fehlt, mit „Röntgen“ oder an durchsichtigen Objekten mit dem Mikroskop das Wachstum eines Tumors direkt zu verfolgen, so lange wird die anatomisch-histologische Untersuchung neben der klinischen Erfahrung und Beobachtung doch der einzige Weg bleiben, der Lösung auch dieser Fragen näher zu kommen, und sie hat demnach ihre volle Berechtigung.

Nun zeigt sich aber noch eine andere Schwierigkeit, nämlich die der Methode, und da streiten sich denn noch heute die Histologen, ob man aus den Randpartien eines Tumors irgendeinen Schluſs auf dessen Wachstum machen oder ob man bei solchen Fragen nur ganz junge, ja nur ganz beginnende Geschwülste zur Bearbeitung beiziehen dürfe. Beide Methoden werden von namhaften Autoritäten verfochten und verteidigt. (Vergl. Lubarschs Kritik der Ribbertschen Theorie in der Arbeit von Herxheimer und Reinke: „Allgemeines zur Geschwulstlehre, insbesondere über Wesen und Genese des Carcinoms.)

Wir wollen jetzt zu unserer Fragestellung übergehen.

Es ist dem Kliniker ganz geläufig, an die Umwandlung eines gutartigen Tumors in einen bösartigen zu denken, wenn ein bisher durch alle seine Symptome und Merkmale, besonders auch durch sein langsames, ja fehlendes Wachstum als gutartig festgestellter Tumor später mit oder ohne erkennbare Ursache schneller wächst. Wir erinnern hier nur an die Entwicklung einer Struma maligna aus einem jahre- ja jahrzehntelang ganz harmlos gebliebenen gewöhnlichen Kropf.

Vom pathologischen Standpunkte aus erhebt sich jedoch die groſse Frage, ob man hierbei von einer Umwandlung im eigentlichen Sinne reden darf. Kuru gibt eine strenge Definition im pathologisch-anatomischen Sinne, wenn er sagt: „Als carcinomatöse Umwandlung sehen wir eine Veränderung an, bei der sich der schon fertige Tumor in einen andern bösartigen Charakters umwandelt. Im strengen Sinne muſs sich dabei z. B. das Adenomepithel in situ zu Carcinomepithel verändern und dann destruierend wachsen, sonst kann keine Umwandlung von Adenom in Carcinom in strengem Sinne angenommen werden.“

Auf Grund dieser Definition stehen sich nun bei der Frage der „Umwandlung“ in der gebräuchlichen klinischen Bedeutung zwei Anschauungen gegenüber. Die eine stellt sich auf den Standpunkt, es handle sich um eine wirkliche Umwandlung, es könne sich z. B. ein Drüsenacinus der Mamma oder eine auf entzündlicher Basis entstandene Cyste sukzessive

zu einem Adenom und dieses wieder zu einem Adenocarcinom mit destruierendem Wachstum umwandeln. Die andere Anschauung bestreitet einen solchen kontinuierlichen Übergang und behauptet, das Carcinom entwickle sich nur aus Zellen, denen die Tendenz oder die Fähigkeit, carcinomatös zu werden, schon mit in die Wiege gegeben sei, oder die wenigsten vor der Carcinomentwicklung aus dem Verband normalen Epithels ausgeschaltet seien.

Wir wollen aus der reichhaltigen Literatur einzelne Fälle hervorheben, bei welcher die Autoren zu der Frage der Umwandlung Stellung genommen haben:

Schimmelbusch berichtet von einem Fall von „Cystadenoma mammae“, das 18 Jahre bestand und „aus dem sich ein zweifelloses Carcinom entwickelte“. Unter 30 Fällen von Cystadenoma mammae, welche Reclus aus eigener und fremder Erfahrung zusammenstellte, befand sich ebenfalls ein Fall von „späterer Carcinomentwicklung“, und v. Tischendorff berichtet über einen Fall von Cystadenomen beider Mammae bei einer jungen Dame, die später an Carcinom einer Brustdrüse erkrankte. Rechnen wir zu den 30 Fällen von Reclus 4, welche Burckhardt beschreibt, die beiden von Rovsing und von v. Tischendorff und die 7 von Schimmelbusch, so kommen auf 43 Fälle von Cystadenoma 3, in welchem sich später Carcinom entwickelte.

Theile schreibt: „Fibroadenoma, Cystadenoma phyllodes, Mastitis chronica cystica gehören alle zu einer Gruppe von Erkrankungen, welche von denselben histologischen Veränderungen ausgehen und die sich nur durch mehr oder weniger ausgesprochene Abgrenzung und durch vorwiegendes Wachstum des Bindegewebes in den einen, des Epithels in den andern Fällen unterscheiden. Von der Anfangsstufe bis zur sarkomatösen Entartung des Bindegewebes (mit Sarcommetastasen) und der carcinomatösen Entartung des Epithels (mit Carcinommetastasen) finden sich alle Zwischenstufen.“

Sasse erklärt: „Cystadenoma proliferum und Carcinom sind sehr nahe verwandt, und es bedarf keiner weiteren Erklärung, wenn nach Exstirpation eines Cystadenoma proliferum als Recidiv ein echtes Carcinom entsteht, eine Erfahrung, die Herr Geheimrat von Bergmann noch vor kurzer Zeit machte.“

Tietze kommt zu dem Resultat: „Und was die Frage des Cystadenoms betrifft, so ergibt sich aus dieser Auffassung auf Grund der histologisch so vielfach ähnlichen Bilder, verbunden mit der Tatsache, daß das Cystadenom faktisch in 10 % der Fälle in Carcinom übergeht, „die Überzeugung, daß wir es bei dem Cystadenom nicht mit einem entzündlichen Prozefs in des Wortes gewöhnlicher Bedeutung zu tun haben. Es ist eine eigenartige Erkrankung des Epithels, aber als solche mit dem Carcinom verwandt.“

Ferner schreibt er: „Die Erkrankung hat die Neigung, zur malignen Entartung überzuführen, die entweder in der Form eines gewöhnlichen Carcinoms oder eines sogenannten destruierenden Adenoms auftritt. Welche von den beiden letzten Tumorarten erscheint hängt davon ab, in welchem Grade die vorhandenen Epithelzellen ihre normale Wachstumsrichtung beibehalten haben.“ Auch in seinen Untersuchungen über Epithelveränderungen in der senilen weiblichen Mamma fand er Epithelveränderungen und läfst dabei die Frage offen, ob dieselben nicht als Vorstufen zur Carcinomentwicklung angesehen werden könnten.

Magalhaes kommt zur Ansicht, dafs aus einem Adenom sich ein Carcinom entwickeln könne.

Ehrhardt glaubt, es handle sich bei der Carcinomentwicklung in der Brustdrüse um eine Änderung der biologisehen Eigenschaften der Epithelzellen, wie er es schon in Beziehung auf das Cystadenoma malignum der Thyreoidea nachgewiesen zu haben behauptet, auf die bekannte Tatsache bezugnehmend, dafs das Carcinom der Thyreoidea in den weitaus häufigsten Fällen in der schon vorher kropfig entarteten Schilddrüse auftritt. In dieser seien ja Epithelvermehrungen häufig. Das Carcinom gehe wie der Kropf von den Follikelepithelien aus und zwar bilde sich an einer Stelle oder in ihrer ganzen Ausdehnung eine Änderung des Zellcharakters der einschichtigen Epithellage. Die Zellen nehmen an Gröfse erheblich zu und Protoplasma und Zellkern werden intensiv färbbar.

Schon Tiersch und Waldeyer traten in ähnlichem Sinne für eine fundamentale Änderung des biologischen Zellcharakters bei der Carcinomhistogenese ein, und glaubten den histologischen Nachweis des Überganges von Deck- und Drüsenepithelien in Krebsepithel erbracht zu haben, und seither sind vor allem Hauser, Zahn, Israel und Lubarsch bemüht gewesen, den kontinuierlichen Übergang der normalen Deck- und Drüsenepithelien in Carcinomnester nachzuweisen.

Hauser besonders setzt sich mit Ribbert auseinander, indem er im Sinne Tiersch-Waldeyers für die krebsige Entartung des in situ befindlichen Deck und Drüsenepithels eintritt, während Ribbert sich gegen diese Anschauung wendet und die Carcinomentstehung durch mechanische Verlagerung, „Metastasierung“ des an und für sich unveränderten Epithels ins Bindegewebe mit consecutiver Wachstumsveränderung des ersteren erklärt. Niemals, behauptet Ribbert, kommen an den ortständigen Epithelien von Drüsenalveolen „krebsige“ Umwandlungen vor. Aus einer Wucherung ausgeschalteten Epithels gehe das Carcinom hervor; sein weiteres Wachstum beruhe lediglich auf einem fortgesetzten Wachstum der aus dieser Wucherung entstandenen Neubildung in die Umgebung, nicht durch fortgesetzte krebsige Umwandlung des angrenzenden Epithels. In gleichem Sinne haben sich seine Schüler Borrmann (Magen, Haut),

Markwalder (Mamma), Bachmann (Struma) und Auchlin (Magen) entschieden. Allerdings räumt Ribbert ein, es gebe scheinbare Ausnahmen, wo man sich kontinuierlichen Übergängen scheinbar normalen Gewebes in blastomatöses gegenüber sehe.

Kuru kommt an der Hand eines genau untersuchten Falles von Fibroadenoma mammae zu dem Schlufs, es handle sich um eine maligne Umwandlung des Fibroadenoms in Carcinom und glaubt, dafs das Carcinom durch starke Epithelvermehrung bei gleichzeitiger adenomatöser Drüsenneubildung zustande gekommen sei; er verallgemeinert dann sein Resultat, indem er den Satz aufstellt: „Mehrschichtigkeit und Mehrzelligkeit der Epithelien müssen zur atypischen Epithelwucherung hinzugerechnet werden, sie können eine Vorstufe zur Carcinombildung sein.“

Müller, auf dessen Arbeit ich besonders hinweisen möchte, berichtet über einen Fall „von atypischen Epithelwucherungen in einem Fibroadenoma mammae mit beginnendem multicentrischen Carcinom“ und beurteilt seine Beobachtungen folgendermafsen: „Zur entgültigen Beurteilung meines Falles komme ich blofs noch einmal auf die Frage der Übergangsbilder im Sinne des beginnenden Carcinoms zurück und spreche meine Ansicht aus, daß ich die betreffenden Bilder in meinen Präparaten für verschiedene Stadien des beginnenden Carcinoms halte. Betreffend der Frage eines direkten Übergangs von normal aussehendem Epithel in krebsiges komme ich zu dem Schlusse, dafs man es den Epithelien nicht ansehen kann, wenn sie beginnen krebsig zu werden, dafs sich aber solche Übergänge von normal aussehendem Epithel in krebsiges auch in meinen Präparaten finden.“

Beadles, der 100 Fälle von Carcinom der Mamma untersuchte, hält eine selbständige primäre Entwicklung von Carcinom aus dem Drüsenparenchym getrennt vom Haupttumor für möglich, was allerdings von niemanden bestritten wird (multicentrische Carcinomentwicklung).

Kaufmann und Petersen glauben den Übergang von gewöhnlichem normalen Epithel in carcinomatöses nachgewiesen zu haben. Auch Thoma ist der Ansicht, daß sich alle Übergänge von einfacher Hyperplasie zur Geschwulstbildung auffinden lassen.

Pilliet beschreibt zwei Fälle von cystischem Epitheliom und vermutet, dafs dieses eine Vorstufe des Carcinoms sein könne und gelegentlich in dieses übergehe.

Berka hält die „Mastitis chronica cystica“ für nicht ausgesprochen entzündlicher Natur und sieht in der Art der Epithelveränderung ihre Tendenz begründet, in Carcinom überzugehen.

Epistow beschreibt einen Fall von Cystadenom der Mamma, das in Carcinom überging.

Elsässer berichtet über zwei Fälle von „Fibrom“ der Mamma mit

Übergang in Carcinom, und Gassert beschreibt einen komplizierten Mammatumor, wo sich Bilder von einfacher Hypertrophie, Cystenbildung, papillärem Cystom und Adenocarcinom finden. Er nimmt ein Nebeneinander der Prozesse an, wenngleich er die Auffassung einer kontinuierlichen Auseinanderherausentwicklung nicht für widerlegt hält.

Auch Ziegler nimmt die Umwandlung aus gutartigen Geschwülsten (der Mamma) für einen Teil der Mammacarcinome an.

Klebs hält die Umwandlung einfacher epithelialer Geschwülste in carcinomatöse für einen sehr häufigen Vorgang, und Tillmanns schreibt in seiner allgemeinen Chirurgie: „Das Adenom ist an sich nicht bösartig, aber es geht oft in die destruierende Form über“.

Burkhardt hat in letzter Zeit an der Hand von Untersuchungen über Altmannsche Granula wieder den Nachweis zu erbringen versucht, dafs sich Carcinom aus ganz normalen ortständigen Drüsenepithelien entwickeln könne. Am Verhalten der Granula lasse sich der allmähliche Übergang leicht nachweisen, welche Annahme allerdings sehr zweifelhaft erscheint.

Langhans beschreibt Bilder, die ebenfalls den Übergang von normalen Epithelien in krebsige dartun sollen.

Orths Ansicht bewegt sich auch in dieser Richtung.

Es kann natürlich nicht meine Aufgabe sein, die Differenzen, die hier in den Ausführungen der verschiedenen Forscher enthalten sind, auf Grund meines immerhin nur wenig umfangreichen Materials zu lösen, immerhin glaube ich, in den gleich zu besprechenden Fällen, die im Laufe der Zeit aus dem, dem Tübinger pathologischen Institut zur Untersuchung überwiesenen Material ausgesucht worden sind, einen Beitrag zu den schwebenden Fragen geben zu können.

Fall I. Krebsentwicklung in einer Cystenmamma (sog. Mastitis chronica cystica).

Es lassen sich an der Hand von mehreren, aus verschiedenen Partien des Tumors herrührenden Präparaten folgende Bilder unterscheiden;

1. Es finden sich, von derbem Bindegewebe umgeben, kleinere und größere Cysten. Diese sind von Sekret erfüllt. Die auskleidenden Zellen liegen endothelartig plattgedrückt der Membrana propria in einer Schicht auf. Die Membrana propria selbst ist überall deutlich nachzuweisen, und es besteht somit eine scharfe Grenze gegen das Bindegewebe. Ganz spärlich lassen sich neben den Cysten normale Drüsenacini und deren Ausführungsgänge nachweisen.

2. An anderen Stellen, namentlich in der Umgebung von Entzündungsherden, finden sich Cysten von anderem Aussehen: Es besteht hier eine Wucherung der Epithelschicht nach dem Lumen zu, die sich zum Teil bis zur vollständigen Ausfüllung desselben gesteigert hat. Die Zellen sind mehr

kubisch und polymorph. Das Protoplasma und der Kern färben sich mit Eosin-Hämatoxylin stärker als die normalen Drüsenepithelien. An einzelnen der soliden Zellhaufen bemerkt man eine centrale Lumenbildung. Das Lumen entsteht dadurch, dafs die centralen Zellen ihre Kernfärbung verlieren und zerfallen. Aufserdem ist an einigen dieser metamorphosierten Cysten in geringem Maße eine Epithelsprossung ins Bindegewebe hinein angedeutet.

3. In wieder anderen Cystenbildungen ist der zentrale Inhalt zum Teil verkalkt oder es finden sich Blutpigmenteinlagerungen. Hier scheinen die Zellen der Cysten die Membrana propria zu durchbrechen und infiltrierend in die Bindegewebsspalten einzudringen, so dafs das Bild einer in der Cystenwand wurzelnden Carcinombildung entsteht.

Fassen wir die Bilder kurz zusammen, so finden wir:

1. Cystenbildungen ohne irgendwelche progressive Epithelveränderung.

2. Cystenbildungen mit Wucherung der Epithelien dem Lumen zu (invertierendes Wachstum des Epithels).

3. Anscheinendes Auswachsen des Epithels der Cystenwand in das angrenzende Bindegewebe nach Art eines Scirrhus (evertierendes Wachstum des Epithels).

So sehr diese Bilder dafür zu sprechen scheinen, dafs in diesem Falle eine Carcinombildung aus dem Epithel gewöhnlicher Mammacysten stattgefunden hat, so würden sie doch auch mit der Annahme zu vereinigen sein, dafs die Carcinomentwicklung von einem aufserhalb der Cysten gelegenen Epithelkeim ausgegangen und die carcinomatöse Wucherung secundär mit dem Epithel der Cysten in Verbindung getreten sei.

Fall II. Adenoma papilliferum und Carcinom in einer Mamma.

In diesem Falle handelt es sich um einen weit fortgeschrittenen Krebs.

1. Grofse Partien des Präparates zeigen Geschwulststränge von spärlichen kleinen Epithelreihen, die in den Bindegewebsspalten liegen und dieselben durchsetzen (Typus eines Scirrhus).

2. In anderen Partien ist es zur Bildung von Cysten gekommen. In deren Lumen ragen papilläre Vorsprünge hinein, die einen bindegewebigen Grundstock aufweisen und mit Epithel bekleidet sind. Die Zellen des bindegewebigen Grundstockes sind großenteils stark gequollen und haben ihre Kernfärbung verloren; auch die Epithelien zeigen deutliche Degenerationserscheinungen.

Schliefslich finden sich Partien von mehr alveolär angeordneten Epithelanhäufungen, die scharf gegen das Bindegewebe abgesetzt sind und wahrscheinlich durch Wucherung der Milchgangepithelien entstanden sind. Auch hier findet sich im Centrum Zerfall der Zellen. Das interstitielle Gewebe ist reichlich von Lymphocyten durchsetzt, die sich besonders um die zuletzt beschriebenen alveolär angeordneten Epithelwucherungen anhäufen.

Da der Prozefs in diesem Falle schon sehr weit fortgeschritten ist, so ist nicht zu entscheiden, ob eine sukzessive Entwicklung stattgefunden hat. Sehr wohl liefse sich auch die Annahme rechtfertigen, dafs es sich um eine heterologe Epithelwucherung handelt, die zum Teil Form und Charakter eines tubulären, bzw. alveolären Carcinoms angenommen hat, zum Teil einen Bau zeigt, der dem Adenoma papilliferum entspricht.

Fall III. Chronische Mastitis mit atypischen Epithelwucherungen.

Es handelt sich hier um eine chronisch-entzündlich veränderte Mamma, in der man auf folgende Bildungen stöfst:

1. An zahlreichen Stellen finden sich Drüsenläppchen von normaler Beschaffenheit ohne irgendwelche Wucherung des Epithels. Der einzige pathologische Befund besteht in einer Anhäufung von Lymphocyten in dem peritubulären Bindegewebe. Die Ausführungsgänge sind teilweise erweitert und mit abgestofsenen Epithelien, Lymphocyten und Detritus erfüllt.

2. In unmittelbarer Nachbarschaft dieses in Hinsicht auf seine epitheliale Beschaffenheit normalen Gewebes findet man cystische Räume, welche einen flachen endothelartigen Epithelsaum haben, dessen Zellen sich in ihrem Verhalten zur Hämatoxylin-Eosinfärbung wie das normale Epithel verhalten.

3. Nun sieht man, wie an einzelnen dieser Cysten das Epithel ganz allmählich höhere Formen annimmt, bis es schliefslich ausgesprochen cylindrisch wird. Zugleich geht ganz allmählich eine Veränderung des Protoplasmas vor sich, die sich durch die Art ihres Verhaltens zum Eosin bemerkbar macht, in der Art, dafs die Zellen die Eosinfärbung wesentlich stärker angenommen haben; außerdem ist das Protoplasma gekörnt. Der Kern nimmt auch an dieser Umwandlung teil: Er färbt sich nicht so intensiv mit Hämatoxylin wie die Kerne des normalen Epithels, er ist gröfser, bläschenförmig und zeigt dabei ein deutliches Kernkörperchen.

4. An einzelnen Stellen beginnt das Epithel mehrschichtig zu werden, an anderen Stellen erheben sich vom Bindegewebe ausgehend kleine Papillen, welche von ein- oder mehrschichtigen Lagen des gewucherten Epithels bedeckt sind. Diese Zellen wachsen sich zum Teil entgegen und verschmelzen, so dafs die Bildungen ein maschenartiges Aussehen erhalten. An wieder anderen Stellen sieht man, wie das Lumen von diesen modifizierten Zellen total ausgefüllt ist. Eine Membrana propria ist nur noch teilweise vorhanden, jedoch läfst sich nirgends ein Einbruch in das Bindegewebe wahrnehmen.

Besonders instruktiv sind jene Stellen, wo diese eigenartige Umwandlung des Epithels nur in einem Teil des Drüsenacinus vor sich geht:

Man sieht hier, dafs nur einzelne Querschnitte von Tubuli und Alveolen, ja teilweise nur ein kleiner Abschnitt eines solchen Querschnitts, diese Umwandlung zeigt, so dafs man wohl nicht daran zweifeln kann, dafs die veränderten Zellen aus den präformierten Epithelien hervorgegangen sind. Aufserdem kann man an diesen Zellen gerade dort, wo sie nur in einem Teil eines Acinus vorhanden sind, verhältnismäfsig häufig Kernteilungsfiguren erkennen, welche zeigen, dafs hier das Gewebe im Wachstum begriffen ist und die Erklärung nahe legen, dafs die Produkte der Teilung der präformierten Zellen sich nicht mehr zu der Form der Mutterzellen, sondern zu einer davon abweichenden Form ausbilden.

5. Neben diesen Bildern sieht man nun auch Epithelwucherungen in den Drüsenläppchen wie in den Ausführungsgängen, welche zur totalen Ausfüllung der Lumina mit Epithelzellen geführt haben. Zum Teil nimmt auch hier das Bindegewebe an der Wucherung teil und bildet zarte Papillen, welche den Grundstock für die gewucherten Epithelien abgeben. Was diese Epithelwucherung jedoch von der unter 3. und 4. beschriebenen scharf unterscheidet, ist, dafs die Produkte ihrer Teilung sich zu den Farbstoffen genau so verhalten, wie die normalen Epithelien: helles Protoplasma, dunkel gefärbter Kern.

Man könnte versucht sein, diese Bilder im Sinne einer beginnenden Carcinomentwicklung aus dem funktionierenden Drüsenepithel der Mamma zu deuten; doch kommen bei vielen chronisch-entzündlichen und hyperplastischen Prozessen Epithelwucherungen mit Veränderungen des normalen Zelltypus vor, die nicht zur Carcinombildung führen, und wir haben auch in diesem Falle keinen Beweis, dafs die vorgefundenen Epithelveränderungen den Anfang einer krebsigen Wucherung darstellen.

Fall IV. Fibrocystoadenoma papillare mammae ohne atypisches Epithelwachstum.

1. An einzelnen Stellen sieht man Reste des normalen Drüsengewebes, an anderen Stellen eine Erweiterung und Schlängelung der Drüsenausführungsgänge, wobei das Bindegewebe zapfenförmig in die Lumina hineinragt und so das ausgesprochene Bild eines Fibroadenoma resp. Fibroma intracanaliculare entsteht. Seine Hohlräume werden ausgekleidet mit teils einschichtigem, teils mehrschichtigem flachen Epithel. Zum Teil erweitern sich dieselben zu ziemlich beträchtlichen Cysten, in deren Umgebung das Bindegewebe kleinzellig infiltriert ist und an einzelnen Stellen Hämosiderin in dichten Schollen frei oder in Zellen eingeschlossen enthält. In einzelnen dieser Cysten ist das Epithel vollkommen degeneriert und abgestoßen, so dafs nur an wenigen Stellen sich locker aufsitzende Epithelien finden, die hydropisch aufgequollen sind. Der Inhalt dieser Cysten besteht in homogenen, zum Teil leicht gekörnten Massen und Epithelhaufen, welche die Eosinfärbung stark angenommen haben.

2. In einem zweiten Teil der Cysten bilden sich nun kleine Einstülpungen, welche fingerförmigen Bau zeigen und mit Epithel bekleidet sind, das sich Farbstoffen gegenüber genau so verhält, wie das Epithel der Spalten.

3. Neben diesen Bildungen kann man wieder andere finden, wo die Papillenbildung gröfsere Dimensionen annimmt, und schliefslich trifft man auf Hohlräume, die vollkommen von baumförmig verzweigten Papillen eingenommen sind, so daß ausgesprochen blumenkohlartige Bildungen resultieren, die sich in den Schnitten auf Längs-, Quer- und Schiefschnitten getroffen darstellen. Allen diesen papillären Wucherungen kommt ein bindegewebiges Stroma von mehr oder weniger beträchtlicher Dicke mit Gefäßen zu. Der Epithelbelag wird von cylindrischen Zellen gebildet, die gröfstenteils einschichtig der Cystenwand aufliegen. Der bindegewebige Grundstock hat an einigen Stellen regressive Metamorphosen erlitten, indem er in ein hyalines Bindegewebe umgewandelt ist.

Trotz genauer Untersuchung ist es also in diesem Falle von Fibroadenoma papillare mammae nicht gelungen, „atypische“ Wucherungen des Drüsenepithels nachzuweisen.

Fall V. Cystadenoma papillare mammae. Übergang in Carcinom?

Die dicht unter der Haut der Mamma liegende Geschwulst zeigt folgende histologische Zusammensetzung:

1. Man sieht auf mehreren Schnitten, die teils durch den Tumor selbst, teils durch die Randpartien des Tumors gelegt sind, Drüsengewebe, welches in seinem epithelialen Anteil keine Proliferation zeigt. In der Umgebung der Drüsenkanäle findet sich nur eine unbedeutende Verdickung des Bindegewebes.

2. Aufserdem findet sich in den Präparaten ein grofser cystischer Raum, dessen Wand von derbem Bindegewebe gebildet wird, in dem sich eine kleinzellige Infiltration, gebildet aus Lymphocyten, Leukocyten, Eosinophilen sowie Fibroblasten, findet. Aufserdem ist in der Wand sehr reichlich körniges Blutpigment, teils inter-, teils intracellulär gelegen, zu erkennen. Das Lumen der Cyste wird ausgekleidet teils von kubischen, teils von endothelartig abgeplatteten Zellen. Im Lumen selbst findet sich eine ausgesprochen blumenkohlartig geformte Gewebsmasse, die eine ziemlich verschiedene Zusammensetzung darbietet. An einzelnen Stellen zeigt sich ein hohes Epithel mit körnigem Protoplasma, das die Eosinfärbung sehr intensiv angenommen hat und grofse bläschenförmige Kerne besitzt, die sich durch ihre helle, sehr distinkte Färbbarkeit mit Hämatoxylin auszeichnen und in ihrem Typus den Zellen entsprechen, wie sie auch in Fall III beschrieben worden sind. Diese Epithelien umkleiden Hohlräume, in die sich Papillen mit sehr zartem bindegewebigen Gerüst hineinbe-

geben. Den Inhalt dieser Hohlräume bildet zum Teil eine homogene, an den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparaten bläulichrote Masse.

Das Vorkommen dieser Zellen beschränkt sich jedoch nicht allein auf die Auskleidung von Hohlräumen und Deckung der in sie vorspringenden Papillen, sondern man findet auch in dem bindegewebigen Grundstock Einlagerungen dieser Zellen, welche hier ohne ein Lumen zu bilden, solide Zellhaufen darstellen und in ihrem Zelleib helle Vakuolen (extrahiertes Fett) enthalten. Aufser diesen Zellen sind, bisweilen mit ihnen in einem und demselben cystischen Hohlraum liegend, auch noch andere Epithelzellen zu beobachten, welche durch ein heller gefärbtes, homogenes Protoplasma, dunkleren Kern und einen teilweise sehr deutlichen Bürstenbesatz ausgezeichnet sind. Beide Zellformen überziehen an einzelnen Stellen der Geschwulst einschichtig die cystischen Hohlräume mit ihren Papillen. Neben diesen mehr typischen Bildungen finden sich an mehreren Stellen Cysten mit zwei- und mehrschichtigem Epithelbelag, sowie vollkommen solide Zellnester und Epithelschläuche, welche über die Wand der Hauptcyste hinaus in das umgebende Bindegewebe eingedrungen sind.

Stellenweise treten in der Geschwulst ausgesprochen retrograde Umwandlungen hervor, sowohl des Epithels wie des bindegewebigen Grundstocks: Das Bindegewebe degeneriert zu hyalinen, zum Teil kernlosen Bändern und Schollen, während die Epithelien desquamieren und ihre Kernfärbung verlieren. Schliefslich ist noch zu erwähnen, dafs die Blutgefäfse zum Teil stark erweitert sind.

Wir haben also in diesem Falle eine fibroepitheliale Geschwulst von cysto-adenopapillärem Typus vor uns, bei welcher die Epithelneubildung nicht nur zur Bildung von drüsenähnlichen Schläuchen und davon abzuleitenden Cysten, sondern auch zur Bildung von soliden Epithelnestern im Bindegewebe geführt hat. Ob man der letzteren Erscheinung wegen hier von einem „Übergang“ in „Carcinom“ reden kann, mag dahingestellt bleiben; es wäre immerhin möglich, dafs sich die soliden Zellsprossen im weiteren Verlaufe zu Adenomschläuchen differenziert hätten.

Fall VI. Cystadenoma papilliferum mammae. Übergang in Carcinom?

Im ganzen Präparat ist kein normales Mammagewebe mehr aufzufinden.

1. In derbem fibrösen Bindegewebe liegen Reste von erweiterten Drüsenausführungsgängen, welche teils ein-, teils mehrschichtiges Epithel haben und in deren Lumina dicke Bindegewebspapillen hineinragen. Im allgemeinen hat man den Eindruck, dafs es sich hier um Reste eines Geschwulstgewebes handelt, das durch Druck von seiten der gleich zu beschreibenden Geschwulst zugrunde geht.

2. Diese Geschwulst breitet sich in cystischen Hohlräumen aus, welche

an einzelnen Stellen von einem ein- und mehrschichtigen Epithel ausgekleidet sind, an anderen Stellen nur einen Belag von flachen endothelartigen Zellen besitzen. In das Lumen dieser cystischen Hohlräume ragen bindegewebige Papillen hinein, welche sich fächerförmig verzweigen und von ein- und mehrschichtigem Epithel bekleidet sind. Zum Teil entsteht so das Bild eines typischen Cysto-Papilloms. An anderen Stellen jedoch tritt der bindegewebige Grundstock mehr und mehr zurück, das Epithel nimmt zu, sendet solide Zellsprossen in die bindegewebige Matrix der Papillen hinein und steht in Verbindung mit drüsenähnlichen Schläuchen, die von dem Epithel der Cyste in das umgebende Bindegewebe auszusprossen scheinen.

Auch in diesem Falle mufs es dahingestellt bleiben, ob wir es mit der Fortbildung eines Cystoadenoma papilliferum zu einem „Carcinom“ zu tun haben. Jedes richtige Adenom zeigt natürlich ein progressives epitheliales Wachstum, Epithelsprossenbildung ins peritubuläre Bindegewebe mit einer gewissen Verdrängung und Kompression desselben, Umbildung der soliden Sprossen in drüsenähnliche Schläuche; ein eigentlich „destruktives“ Epithelwachstum, welches allein die Diagnose „Krebs“ sichert, ist hier nicht nachgewiesen.

Schlufsbetrachtung.

Überblicken wir die Ergebnisse der vorstehenden Untersuchungen, so ist bemerkenswert, dafs in mehreren der untersuchten adenomartigen Geschwülste eine Reihe von anscheinenden Übergängen des Adenomepithels in „Krebsepithel“ zu sehen war; aber wie schon eingangs angedeutet und wie bei Besprechung der einzelnen Fälle näher angeführt, ist es recht schwierig, hieraus nun auch auf Übergänge in genetischer Hinsicht zu schliefsen, insofern als man schwer mit einiger Bestimmtheit voraussagen kann, ob zum Beispiel die nach dem Typus einfacher Cysten gebauten Bildungen sich weiterhin zu der Struktur papillärer Adenome und diese sodann zu carcinomatöser Wucherung fortentwickelt hätten; wie es andererseits ebenso schwierig ist, bei den fertigen Adenom- resp. Carcinombildungen etwas über ihren Entwicklungsgang zu sagen. Immerhin scheint doch aus meinen Präparaten hervorzugehen, dafs es einerseits zu einem atypischen Wachstum der Epithelien kommen kann, welches die Bildung von Cysten und drüsenschlauchartigen Gängen zur Folge hat, ohne dafs die Epithelzellen selbst in ihrem Zellcharakter wesentliche Veränderungen erfahren. Ich möchte es nicht für ausgeschlossen halten, daß diese Bildungen ohne Tendenz zu malignem Wachstum während ihrer ganzen Entwicklung bleiben. Auf der anderen Seite gehen Wachstumsvorgänge der Epithelien von Anfang an mit Änderungen der typischen Zellform einher. Ob es richtig wäre, die beschriebenen atypischen Zellformen im Sinne

einer „Entdifferenzierung“ der Epithelzellen aufzufassen, erscheint zweifelhaft; richtiger wäre es wohl, in diesen Zellen weniger differenzierte, also unreife, Formen zu erblicken; das wesentliche ist, dafs dort, wo das wandständige Epithel derartige Änderungen der normalen Zellform zeigt, sich mit ziemlicher Regelmäfsigkeit ein exzessiver Wachstumsvorgang des Drüsenepithels anschliefst, der die Tendenz zu maligner Entartung in sich zu tragen scheint. Hierbei glaube ich, die von mir gefundenen histologischen Bilder in dem Sinne deuten zu müssen, dafs einzelne Epithelzellen eines Acinus resp. eines aus einem Adenomschlauch durch Abschnürung hervorgegangenen cystischen Hohlraumes eine biologische Umwandlung erfahren, die in ihrem morphologischen Verhalten einen Ausdruck finden. Eine vorherige Ausschaltung dieser Zellen ist deshalb in den mir zur Untersuchung vorgelegenen Fällen nicht gut denkbar, weil eine Reihe der die Circumferenz bildenden Zellen diese Umwandlung eingeht, während der andere Teil unverändert bleibt, ohne dafs irgendeine Trennung in der Kontinuität des Zellbelags bemerkbar wäre. Es ist ja auch gegenwärtig von fast allen Autoren anerkannt, dafs die krebsige Epithelwucherung nicht blofs von ausgeschaltetem Epithel, sondern auch aus den typischen Epithelverbänden, in kontinuierlichem Zusammenhang mit diesen, hervorgehen kann.

Kann nun aber der Befund der in Rede stehenden Epithelveränderungen allein einen Anhaltspunkt für die Beurteilung einer Gewebsneubildung als gutartig oder bösartig geben? Hierzu glaube ich wird man so lange nicht berechtigt sein, als die morphologischen Kriterien fehlen, welche eine Epithelzelle zu einer „Carcinomzelle“ stempeln können. Ganz dieselben oder wenigstens sehr ähnliche Veränderungen der typischen Zellform kommen auch in durchaus gutartigen „atypischen Epithelwucherungen“ vor. Nach unseren bisherigen Erfahrungen ist vielmehr für eine Gewebsneubildung nicht der Zellcharakter allein, sondern der Gewebscharakter dasjenige, was für die Beurteilung der Neubildung entscheidend sein mufs. Erwähnenswert scheint mir aber, dafs cystische resp. adenomatöse Neubildungen, welche mit stärkeren Veränderungen des normalen Zelltypus einhergehen, nicht selten wiederholt bei ein und demselben Individuum auftreten. So wurden derartige Bildungen der einen Mamma beobachtet, die sich nach jahrelanger Pause, bis zu zehn Jahren, in der andern Mamma wiederholten.

Für die Annahme einer „krebsigen Entartung“ von „gutartigen“ Epithelgeschwülsten (Adenom, Cystadenom), wenigstens in dem Sinne, dafs die Epithelien der fertig ausgebildeten Teile des Adenoms eine Umwandlung in Krebsepithel erfahren können, und dafs die Geschwulst nun von diesen Stellen aus nicht mehr als Adenom, sondern als Carcinom weiterwächst, haben meine Untersuchungen keinen Beweis zu erbringen

vermocht. Es scheint ja auch, als ob diese früher vielgeteilte Meinung mehr und mehr an Boden verlöre. So schreibt Borst in seiner Bearbeitung der echten Geschwülste (Blastome) in Aschoffs Lehrbuch der pathologischen Anatomie (III. Auflage S. 674, Anmerkung): „Die sogenannte maligne Entartung einer gutartigen Geschwulst darf man sich nicht so vorstellen, dafs die fertig differenzierten Teile eines Blastoms (Papilloms, Adenoms, Fibroms) sich in krebsiger oder sarcomatöser Weise umwandeln, sondern die bösartige Wucherung geht von den weniger differenzierten Proliferationszonen aus; von hier wird im Falle der malignen Entartung atypisches, destruierend wucherndes Gewebe geliefert. Die „maligne Entartung“ darf wohl so aufgefaßt werden, dafs die betreffende Geschwulst von vornherein die Qualität der Bösartigkeit (latent) in sich trug, und dafs sie nur eine Zeitlang sich in höherer Reife fortentwickelte bzw. exstruktiv wuchs, wahrscheinlich unter dem Zwange gewisser lokaler und allgemeiner Wachstumshemmungen; mit dem Wegfall der Hemmungen erfolgt dann die morphologisch atypische Entfaltung und das destruktive Wachstum.“

Als Momente, welche den Wegfall solcher Hemmungen herbeiführen, können gewisse chronisch-entzündliche Reizungen und Traumen eine Rolle spielen. In dieser Hinsicht ist es von Interesse, dafs in denjenigen meiner Fälle, in welchen sich neben adenomatösen oder cysto-adeno-papillomatösen Bildungen zugleich carcinomatöse Wucherungen vorfanden, meist chronisch-entzündliche Prozesse sowie Residuen von Blutungen, die vielleicht auf ein stattgehabtes Trauma zurückzuführen waren, nachgewiesen wurden.

Zum Schlufs erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. von Baumgarten zu danken für die viele anregende Belehrung, die ich während meiner Assistentenzeit und als Medizinalpraktikant erfahren durfte, sowie für gütige Überlassung und kritische Durchsicht der Arbeit.

Ganz besonderen Dank schulde ich auch Herrn Professor Dr. Dibbelt für seine gütige Mithilfe bei der Bearbeitung und Durchsicht der Präparate und die mannigfache Anregung zu pathologisch-anatomischem Arbeiten.

Literaturverzeichnis.

Auchlin: Über das Wachstum des Magencarcinoms. Inaug.-Diss. Zürich 1896.
Bachmann: Über das Wachstum des Drüsencarcinoms. Inaug.-Diss. Zürich 1895.
Beadles: Referat im Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie Bd. V, S. 230.
Berka: Zur histologischen Charakteristik der fibroepithelialen Mammatumoren. Zieglers Beiträge z. pathol. Anatomie Bd. LIII.
Borrmann: Das Wachstum und die Verbreitungsweise des Magencarcinoms, Jena 1901; Die Entstehung und das Wachstum des Hautcarcinoms. Zeitschr. f. Krebsforschung Bd. II, 1904.
Burkhardt: Das Verhalten der Altmannschen Granula in Zellen maligner Tumoren und ihre Bedeutung für die Geschwulstlehre. Archiv. f. klin Chirurgie Bd. LXV.
Ehrhardt: Über Geschwülste der weiblichen Brustdrüse. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. L, S. 273; Cystadenoma malignum der Schilddrüse; v. Bruns Beiträge z. klin. Chirurgie Bd. XXXV.
Elsässer: Zwei Fälle von Fibrom der Mamma mit Übergang in Carcinom. Virchows Archiv Bd. LXXXII.
Epistow: Zur Lehre von den Geschwülsten der Mamma. Referat in: Ergeb. d. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie Bd. V, S. 748.
Gassert: Adenom und Carcinom derselben Mamma. Inaug.-Diss. Würzburg 1898.
v. Hansemann: Mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1902.
Hauser: Histogenese des Krebses. Virchows Archiv Bd. CXXXVIII, S. 482 und Bd. CXLI, S. 485; Cylinderzellenkrebs des Magens und Dickdarms. Jena 1890.
Israel: Über den ersten Anfang des Magenkrebses. Berliner klin. Wochenschr. 1890.
Kaufmann und Petersen: Die Struma maligna. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. XI.
Kuru: Beiträge zur Pathologie der Mammageschwülste. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. XCVIII.
Klebs: Handbuch der pathologischen Anatomie.
Langhans: Zur pathologischen Histologie der weiblichen Brustdrüse. Virchows Archiv Bd. LVIII.
Libert: Zur Frage des peripheren Wachstums des Carcinoms. v. Bruns Beiträge z. klin. Chirurgie Bd. XXIX.
Lubarsch: Geschwülste in: Ergebnisse der allgem. Pathologie u. pathol. Anatomie Bd. II; Hyperplasie und Geschwülste, ebenda Bd. I, 2; Über primären Krebs des Ileums. Virchows Archiv Bd. CXI.
Magelhaes: Os adenomas da glandula mammarie. Referat: Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie Bd. XVI, S. 625.
Markwalder: Über Entstehung und das Wachstum des Mammacarcinoms. Inaug.-Diss. Zürich 1895.
Müller: Über einen Fall von atypischen Epithelwucherungen in einem Fibroadenoma mammae mit beginnendem multicentrischem Carcinom. Inaug.-Diss. Zürich 1907.
Orth: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie Bd. II.
Petersen: Beiträge zur Lehre von Carcinom. v. Bruns Beiträge z. klin. Chirurgie Bd. XXXII.

Pilliet: Referat im Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie Bd. II, S. 480.
Ribbert: Beiträge zur Histogenese des Carcinoms. Virchows Archiv Bd. CXXXV; Weitere Beiträge zur Histogenese des Carcinoms. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie 1894; Histogenese und Wachstum des Carcinoms. Virchows Archiv Bd. CXLI.
Sasse: Über Cysten und cystische Tumoren der Mamma. Archiv f. klin. Chirurgie Bd. XLIV.
Schimmelbusch: Cystadenoma mammae. Archiv f. klin. Chirurgie Bd. XLIV.
Theile: Zur Kenntnis der fibroepithelialen Veränderungen der Brustdrüse, unter Berücksichtigung des klinischen Verhaltens. Archiv f. klin. Chirurgie Bd. LXXXVIII.
Thiersch: Der Epithelialkrebs der äußeren Haut. Leipzig 1865.
Tietze: Über das Cystadenoma mammae und seine Beziehung zum Carcinom der Brustdrüse. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. LVI; Über Epithelialwucherungen in der weiblichen Mamma. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. LXXV.
Thoma: Lehrbuch d. allg. Pathologie.
Tillmanns: Lehrbuch d. allg. Chirurgie 1904.
Virchow: Die krankhaften Geschwülste Bd. III.
Waldeyer: Die Entwicklung der Carcinome. Virchows Archiv Bd. XLI und LX.
Zahn: Beiträge zur Histogenese des Carcinoms. Virchows Archiv Bd. CXV

Lebenslauf.

Ich, Theodor Knapp, bin geboren am 11. Februar 1889 als Sohn des damaligen Stadtpfarrers Gotthold Knapp in Tuttlingen. 1895-1897 besuchte ich die Volksschule in Ravensburg, wohin mein Vater als Dekan versetzt wurde. 1897-1907 besuchte ich das Gymnasium in Ravensburg und erlangte im Sommer 1907 das Zeugnis der Reife. Vom Herbst 1907 bis Herbst 1912 studierte ich Medizin auf der Universität Tübingen. Frühjahr 1910 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, April bis Oktober 1911 war ich studentischer Assistent am pathologischen Institut Tübingen. Dezember 1912 bestand ich das medizinische Staatsexamen. Januar 1913 bis April 1913 war ich Medizinalpraktikant am pathologischen Institut Tübingen, seit April 1913 bin ich Medizinalpraktikant am Elisabethenkrankenhaus in Ravensburg.

Fürstlich priv. Hofbuchdruckerei (F. Mitzlaff) in Rudolstadt.